

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro



(51) Internationale Patentklassifikation 6: WO 97/39755 (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: A61K 31/66, 9/20, 9/28 A1 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. Oktober 1997 (30.10.97)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP97/01940

(22) Internationales Anmeldedatum:

21. April 1997 (21.04.97)

(30) Prioritätsdaten:

196 15 812.5

20. April 1996 (20,04,96)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE).

(72) Erfinder: und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÖCKEL, Jörn [DE/DE]: Am Bächenbuckel 24/1, D-69118 Heidelberg (DE). GABEL, Rolf-Dieter [DE/DE]; Kurpfalzring 96, D-68723 Schwetzingen (DE). WOOG, Heinrich [DE/DE]; Lindenstrasse 6, D-69514 Laudenbach (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH; Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO. RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD,

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: ORAL PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING IBANDRONAT

(54) Bezeichnung: ORALE PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNG ENTHALTEND IBANDRONAT

(57) Abstract

The invention relates to pharmaceutical compositions for oral application which contain ibandronat and are well tolerated, or a physiologically tolerated salt thereof in the form of an active ingredient. The form of administration consists of an inner section containing the active ingredient and surrounded by a coating, free of the active ingredient, in such a manner that the active ingredient is released

(57) Zusammenfassung

Gegenstand der Erfindung sind gut verträgliche pharmazeutische Zusammensetzungen zur oralen Applikation enthaltend Ibandronat oder ein physiologisch verträgliches Salz davon als Wirkstoff, wobei die Darreichungsform aus einem wirkstoffhaltigen inneren Teil besteht, der von einer Wirkstoff-freien Hülle derart umgeben ist, daß eine schnelle Freisetzung des Wirkstoffes erfolgt.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	S1	Slowenien
	FI	Finnland	LT	Litauen		Slowakei
	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco		Tschad
	GE	Georgien	MD	Republik Moldau		Togo
Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	_	Tadschikistan
Belgien	GN	Guinca	MK	Die ehemalige jugoslawische		Turkmenistan
•	GR	Griechenland		Republik Mazedonien		Turkei
Bulgarien	HU	Ungam	ML	Mali		Trinidad und Tobago
Benin	IE	Irland	MN	Mongolei		Ukraine
Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien		Uganda
Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
Kanada	IŦ	Italien	MX	Mexiko		Amerika
	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
·	KE	Kenia	NL	Niederlande		Vietnam
-	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neusecland	ZW	Zimbabwe
		Korea	PL	Polen		
	KR	Republik Korea	PT	J. tugal		
	KZ	Kasachstan	RO	K manien		
	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
-	Ll	Liechtenstein	SD	Sudan		
	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
	LR	Liberia	SG	Singapur		
	Armenien Österreich Australien Aserbaidschan Bosnien-Herzegowina Barbados Belgien Burkina Faso Bulgarien Benin Brasilien Belarus Kanada Zentralafrikanische Republik Kongo Schweiz Côte d'Ivoire Kamerun China Kuba Tschechische Republik Deutschland Danemark	Armenien FI Osterreich FR Australien GA Aserbaidschan GB Bosnien-Herzegowina GE Barbados GH Belgien GN Burkina Faso GR Bulgarien HU Benin IE Brasilien IL Belarus IS Kanada IT Zentralafrikanische Republik JP Kongo KE Schweiz KG Côte d'Ivoire KP Kamerun China KR Kuba KZ Techechische Republik LC Deutschland LI Cheutschland LI Cheutschl	Armenien Österreich FR Frankreich Australien Aserbaidschan Bosnien-Herzegowina Belgien Burkina Faso Bulgarien Benin Benin Brasilien Bulgarien Belarus Belarus Belarus Kanada Brasilien Bra	Armenien FI Finnland LT Osterreich FR Frankreich LU Australien GA Gabun LV Aserbaidschan GB Vereinigtes Könspreich MC Bosnien-Herzegowina GE Georgien MD Barbados GH Ghana MG Belgien GN Guinea MK Burkina Faso GR Griechenland Bulgarien HU Ungarn ML Benin IE Irland MN Brasilien IL Israel MR Belarus IS Island MW Kanada IT Italien MX Zentralafrikanische Republik JP Japan NE Kongo KE Kenia NL Kongo KE Kenia NL Cote d'Ivoire KP Demokratische Volksrepublik NZ Kamerun KR KR Republik Korea PL China KR Republik Korea PL China KR Republik Korea RO C Tschechische Republik LC C St. Lucia RU C Deutschland LI Liechtenstein SD Danemark LK Sri Lanka	Armenien FI Finnland LT Litauen Osterreich FR Frankreich LU Luxemburg Australien GA Gabun LV Lettland Aserbaidschan GB Vereinigtes Könugreich MC Monaco Bosnien-Herzegowina GE Georgien MD Republik Moldau Barbados GH Ghana MG Madagaskar Belgien GN Guinea MK Die ehemalige jugoslawische Burkina Faso GR Griechenland Republik Mazedonien Bulgarien HU Ungarn ML Mali Benin IE Irland MN Mongolei Brasilien IL Israel MR Mauretanien Belarus IS Island MW Malawi Kanada IT Italien MX Mexiko Zentralafrikanische Republik JP Japan NE Niger Kongo KE Kenia NL Niederlande Kongo KE Kenia NL Niederlande Cote d'Ivoire KP Demokratische Volksrepublik NZ Neuseeland Kamerun KR Republik Korea PL Polen China KR Republik Korea PL Polen China KR Republik Korea PL Polen China KR Republik Korea RU Russische Föderation C Deutschland LI Liechtenstein SD Sudan C Danemark LK Sri Lanka SE Schweden	Arbanien Arbanien FI Finnland LT Litauen SK Osterreich FR Frankreich LU Luxemburg SN Australien GA Gabun LV Lettland SZ Aserbaidschan GB Vereinigtes Köngweich MC Monaco TD Bosnien-Herzegowina GE Georgien MD Republik Moldau TG Barbados GH Ghana MG Madagaskar TJ Belgien GN Guinea Burkina Faso GR Griechenland Bugarien HU Ungarn ML Mali TT Benin IE Irland MN Mongolei UA Brasilien IL Israel MR Mauretanien UG Belarus IS Island MW Malawi US Kanada IT Italien MX Mexiko Zentralafrikanische Republik JP Japan NE Niger UZ Kongo KE Kenia NL Niederlande VN Schweiz CKe d'Ivoire KP Demokratische Volksrepublik KC Kasachstan NO Norwegen YU Kuba KZ Kasachstan RO KW manien China KR Republik Korea PL Polen LC St. Lucia RU Russische Föderation LI Liechtenstein SD Sudan Cilicanierikanische Filmland LI Liechtenstein SD Sudan Collinger Collinger

WO 97/39755 PCT/EP97/01940

Orale pharmazeutische Zubereitung enthaltend Ibandronat

5

10

15

20

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitungen von Ibandronat oder dessen physiologisch verträglichen Salze zur oralen Applikation, sowie Verfahren zu deren Herstellung.

Der Wirkstoff Ibandronasäure (1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-pentyl)aminopropyl-1,1-diphosphonsäure) bzw. deren Salze (Ibandronate) gehören zur Klasse der Diphosphonsäuren, die vor allem von Interesse sind bei der Behandlung von Knochenerkrankungen und bestimmten Störungen des Calciumhaushalts, wie z.B. der Hyperkalzämie, Osteoporose, Tumorosteolyse oder Morbus Paget. Da zur Behandlung der erwähnten Erkrankungen diese Wirkstoffe häufig und über einen langen Zeitraum gegeben werden müssen, ist neben der intravenösen vor allem die orale Applikation anzustreben, da diese bei vielen Patienten auf eine höhere Akzeptanz trifft.

Die orale Behandlung wird jedoch grundsätzlich durch bekannte orale Verträglichkeitsprobleme der Diphosphonsäuren im allgemeinen erschwert. Es ist bekannt, daß Diphosphonsäuren bzw. deren physiologisch unbedenklichen Salze, und insbesondere Aminodiphosphonsäuren, zu Irritationen des oberen Gastrointestinaltrakts führen (Fleisch H, Bisphosphonates in Bone Disease, Herbert Fleisch, Bern 1993, S. 126 - 131). Dies trifft auch zu für Diphosphonate, die auch in relativ geringen Dosierungen von beispielsweise weniger als 50 mg pro Einzeldarreichungsform eingenommen werden. In WO 93/09785 wird darauf hingewiesen, daß beispielsweise der Wirkstoff Risedronat ([1-Hydroxy-2-(3-pyridinyl)-ethyliden]bis-phosphonat) zu Erosionen und Ulzerationen in den oberen Abschnitten des Verdauungstrakts führen kann. Verschiedene Literaturstellen weisen ferner auf gastrointestinale Unverträglichkeiten des Wirkstoffes Pamidronat (Dodwell D et al., Biochemical Effects, Antitumor Activity and Pharmacokinetics of Oral and Intravenous Pamidronate (APD) in the Treatment of Skeletal Breast Cancer, Br. J.

15

20

25

30

Cancer 62, 496 (1990)) und Tiludronat (Reginster J Y, Efficacy and Tolerability of a New Formulation of Oral Tiludronate (Tablet) in the Treatment of Paget's Disease of Bone, J. Bone Miner. Res. 9, 615 - 619 (1994)) hin. Es ist auch bekannt, daß außerdem Motalitätsstörungen beim Schlucken der Tabletten auftreten können bzw. die einzunehmenden Tabletten wegen besonderer anatomischer Gegenheiten im Ösophagus (Speiseröhre) hängen bleiben. Dabei können eine Odynophagie oder auch ösophageale Strikturen entstehen. Dies ist häufig der Fall bei älteren Patienten oder bei Patienten, die infolge ihrer Erkrankung die erforderlichen Tabletten vorwiegend im Liegen einnehmen müssen.

Dementsprechend wurden zur Lösung dieser Probleme in der Fachwelt die Forderung aufgestellt, oral verfügbare Darreichungsformen grundsätzlich mit einem magensaftresistenten Film zu überziehen, so daß der Wirkstoff erst nach der Passage durch den Magen freigesetzt wird, und somit Reizungen des Magens und der Speiseröhre vermieden werden. Beispielsweise werden in WO 95/08331 Darreichungsformen beschrieben, mit denen das Irritationspotential von Alendronat und anderen Diphosphonaten bei oraler Applikation verringert werden kann.

Aufgrund der beschriebenen oralen Unverträglichkeiten der Diphosphonate wurde bei einer Reihe dieser Wirkstoffe nach besser verträglichen Darreichungsformen gesucht. Dabei wurden insbesondere solche oralen Darreichungsformen entwickelt, die mit magensaftresistenten Überzüge überzogen sind. Derartige Überzüge sind das Mittel der Wahl um die oberen Abschnitte des Gastrointestinaltrakts, insbesondere die Speiseröhre oder den Magen, vor unverträglichen Wirkstoffen zu schützen. Diese magensaftresistenten Überzüge auf festen oralen Darreichungsformen lösen sich erst bei einem höheren pH-Wert ab ca. 5,5 auf, so daß im sauren Milieu des Magens, bei einem pH-Wert weit unter 5,5 kein Wirkstoff aus der Darreichungsform abgegeben wird und somit der Magen vor Irritationen durch den Wirkstoff geschützt ist. Da kein Wirkstoff im Magen freigesetzt wird, kann gleichzeitig verhindert werden, daß es durch Reflux wirkstoffhaltigen Mageninhalts zu Ösophagitiden oder anderen Irritationen der Speiseröhre kommt. Folgerichtig wird in DE 59 005 517 (EP 0 421 921) eine magensaftresistente orale Darreichungsform für Pamidronat beschrieben, die geeignet ist, das

15

20

25

Risiko von Magenulzera zu reduzieren. WO 93/09785 schildert ferner eine solche Darreichungsform für Risedronat, WO 95/08331 für Alendronat und andere Diphosphonate.

Den möglichen Vorteilen der magensaftresistenten Darreichungsformen stehen eine Reihe von Nachteilen gegenüber. So kann bei diesen Arzneiformen die Resorption gegenüber den pH-unabhängig schnell freisetzenden Formen verringert sein oder die Resorption ist im Vergleich zu konventionellen Formen von wesentlich höherer Variabilität und damit die Therapiesicherheit beeinträchtigt oder in Frage gestellt. Daher besteht Bedarf an einer alternativen Darreichungsform für derartige Wirkstoffe, um die Nachteile der magensaftresistenten Formen zu umgehen, aber dennoch ausreichenden Schutz vor diesen auf die Magenschleimhaut aggressiv wirkenden Aminobisphosphonaten bieten zu können.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß im Falle des Wirkstoffes Ibandronat bereits dann eine verbesserte orale Verträglichkeit erzielt wird, wenn perorale Darreichungsformen derart mit einer Hilfsstoffschicht oder einem Film überzogen werden, daß sich der Wirkstoff in kurzer Zeit auflöst und entsprechend hohe lokale Konzentrationen des Wirkstoffes im Magen erzielt werden. Der sich beim Kontakt mit den Verdauungssäften auflösende Film ist vorzugsweise ein Überzug, der sich unabhängig vom pH-Wert auflöst. Das Aufbringen dieser Hilfsstoffschicht kann mit pharmazeutisch-technologisch üblichen Verfahren erfolgen. Obwohl diese Schicht nicht die Auflösung des Ibandronats im Magen verhindert, wurden in klinischen Studien überraschenderweise auch mit hochdosiertem Ibandronat keine signifikanten Nebenwirkungen beobachtet. Trotz der Tatsache, daß die Darreichungsformen mit einem den Wirkstoff schnell freisetzenden Film überzogen sind, kommt es beim Schlucken der Tabletten nicht zu Reizungen in der Speiseröhre und es treten keine Ösophagitiden auf. Dies ist insbesondere von Vorteil, da die erfindungsgemäßen Darreichungsformen auch von im Bett liegenden Patienten gut vertragen werden.

Erfindungsgemäß werden feste orale Zubereitungen von Ibandronat zur Verfügung gestellt, die aus einem wirkstoffhaltigen Kern bestehen, der mit einer wirkstoff-freien

15

20

25

30

Hilfsstoffschicht überzogen ist, die bei Kontakt mit Verdauungssäften entweder unabhängig vom pH-Wert in Lösung geht oder sich von der festen oralen Zubereitung ablöst. Hierdurch wird sichergestellt, daß die Arzneiform relativ schnell zerfällt und der Wirkstoff in kurzer Zeit freigesetzt wird, wodurch hohe lokale Konzentrationen des Wirkstoffes erzielt werden. Der Überzug kann durch Verfahren wie Filmcoating, Preßcoating, Dragierung, Verkapselung oder Mikroverkapselung aufgebracht werden. Die Freisetzung des Wirkstoffs aus den entsprechend überzogenen festen Darreichungsformen zur oralen Applikation, wie z.B. Filmtabletten, Dragees, Manteltabletten, Kapseln oder Mikrokapseln, erfolgt im Vergleich zu den magensaftresistenten Darreichungsformen beschleunigt. Erfindungsgemäß werden mindestens 30 % der enthaltenen Ibandronat-Dosis, bevorzugt aber mindestens 75 % und insbesondere mindestens etwa 85 % innerhalb der physiologischen pH-Bandbreite unabhängig vom pH-Wert schnell freigesetzt. Die Zeit, innerhalb der diese Prozentsätze in der Freisetzung erreicht werden, beträgt vorzugsweise weniger als etwa 2 Stunden, vorzugsweise weniger als 1 Stunde, besonders bevorzugt etwa 1 - 30 Minuten. Besonders bevorzugt beträgt die Freisetzung etwa 80 - 90 % innerhalb einer Zeit von bis zu 15 Minuten. Die Freisetzung des Wirkstoffes wird zweckmäßigerweise im Rahmen eines in vitro Versuches nach allgemein bekannten standardisierten Verfahren bestimmt.

Die schnelle Freisetzung des Wirkstoffes führt überraschenderweise trotz der dadurch entstehenden hohen lokalen Konzentration des Wirkstoffes (d.h. trotz hohem Wirkstoffgradienten) im Magen nicht zu den üblicherweise für Disphosphonsäure bekannten unerwünschten Nebenwirkungen wie oben beschrieben. Vielmehr wurde gefunden, daß trotz der raschen Freisetzung des Wirkstoffes das Problem des Auftretens gastrointestinaler Störungen völlig überraschend vermieden wird. Außerdem wurde beobachtet, daß bei den mit derartigen schnellsetzenden Darreichungsformen von Ibandronat behandelten Patienten deutlich weniger Fälle an Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder Diarrhöe zu beobachten waren, die sonst bei der Verabreichung von Aminobisphosphonaten beobachtet wurden.

Die im Sinne der vorliegenden Erfindung den Wirkstoff schnell freisetzenden Überzüge können auf alle geeigneten peroralen Darreichungsformen, wie Tabletten, Kapseln,

15

20

25

Dragees, Pellets, Granulate oder Pulver aufgetragen werden. Diese Darreichungsformen bestehen aus Mischungen von Wirkstoffen mit pharmazeutischen Hilfsstoffen oder aus reinen Wirkstoffen. Der Überzug kann mit verschiedenen pharmazeutisch üblichen Verfahren erfolgen. Geeignete Verfahren nutzen z.B. Dragieranlagen, Anlagen für das Filmcoating, Tablettenpressen für das Preßcoating, Kapselmaschinen oder Anlagen für das Mikroverkapseln, wie z.B. Einrichtungen zur Herstellung von Sprüherstarrungen und Sprüheinbettungen, Einrichtungen zur Herstellung von einfachen oder komplexen Koazervaten.

Als Filmbildner im Sinne der Erfindung kommen pharmazeutisch übliche oder physiologisch unbedenkliche Polymere in Frage. Filmbildner im Sinne der Erfindung stammen z.B. aus den Gruppen der Cellulosederivate, Dextrine, Stärken und Stärkederivate, Polymere auf Basis sonstiger Kohlehydrate und deren Derivate, natürliche Gummen wie Gummi Arabicum, Xanthane, Alginate, Polyacrylsäure, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, Polyvinylpyrrolidon, Polymethacrylate und deren Derivate (Eudragit [®]), Chitosan und dessen Derivate, Schellack und dessen Derivate. Neben diesen Filmbildnern können auch Substanzen aus der Stoffklasse der Wachse und Fette zur Herstellung erfindungsgemäßer Überzüge dienen.

Im Falle der Cellulosederivate kommen bevorzugt die löslichen Alkyl- oder Hydroxyalkylcellulose-Derivate in Frage, wie z.B. Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose,
Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose oder Natriumcarboxymethylcellulose. In einer bevorzugten
Ausführungsvariante der Erfindung kommt Methylhydroxypropylcellulose zum Einsatz.
Als geeignete Filmbildner auf Cellulosebasis können die üblichen für pharmazeutische
Zwecke geeigneten Cellulosederivate mit unterschiedlichem Substitutionsgrad und/oder
unterschiedlichem Molekulargewicht, entsprechend einem unterschiedlichen
Viskositätsgrad der wäßrigen Lösung, eingesetzt werden. Auch unlösliche Cellulosederivate wie z.B. Ethylcellulose können eingesetzt werden.

Im Falle der Polymethacrylate kommen kationische Copolymerisate von Dimethylaminoethylmethacrylat mit neutralen Methacrlysäureestern (Eudragit [®] E), Copoly-

10

15

25

merisate aus Acryl- und Methacrylsäureestern mit einem geringen Gehalt quartärer Ammoniumgruppen (in "Ammonio Methacrylate Copolymer Type A bzw. Type B" USP/NF beschrieben, Eudragit [®] RL bzw. RS) und Copolymerisate von Ethylacrylat und Methylmethacrylat mit neutralem Charakter (in Form einer wäßrigen Dispersion, in "Polyacrylate Dispersion 30 Per Cent" Ph. Eur. beschrieben, Eudragit [®] NE 30 D) in Frage.

Auch der Einsatz von Filmbildnern, die üblicherweise zur Herstellung magensaftresistenter Filme genutzt werden ist denkbar, solange z.B. durch geringe Schichtdicke des Auftrags oder andere Maßnahmen wie extrem hoher Anteil an Porenbildner o.a. gewährleistet ist, daß der Wirkstoff aus der entsprechend überzogenen Darreichungsform wie oben beschrieben pH-unabhängig schnell freigesetzt wird. Als solche Filme können zum Einsatz kommen: Anionische Copolymerisate aus Methacrylsäure und Methylmethacrylat (in "Methacrylic Acid Copolymer, Type C" USP/NF beschrieben, Eudragit [®] L bzw. S oder in Form der wäßrigen Dispersion Eudragit [®] L 30 D), saure Cellulosederivate wie Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetattrimellitat und Methylhydroxypropylcellulosephthalat, Polyvinylacetatphthalat u.a.

Alle Filmbildner können prinzipiell sowohl einzeln, als auch in Gemischen von zwei oder mehreren Filmbildnern verwendet werden.

Die Filme können bei Bedarf zusätzliche Hilfsstoffe wie Weichmacher, Porenbildner, Füllstoffe, Farbstoffe, Pigmente, Antischaummittel, Antiklebemittel u.a. enthalten.

Für das Preßcoating kommen erfindungsgemäß Polymere und die eventuell zusätzlich benötigten Hilfsstoffe in Frage, wie sie im vorangegangenen Abschnitt beschrieben wurden, soweit sie sich mit der Preßcoating-Technologie verarbeiten lassen. Zusätzlich sind im Sinne der Erfindung alle pharmazeutisch üblichen er physiologisch verträglichen Hilfsstoffe zu verwenden, die geeignet sind, beim Preßcoating eine geschlossene Hülle auf der zu umhüllenden Arzneiform zu erzeugen. Dazu gehören insbesondere Hilfsstoffe, wie sie für die konventionelle Tablettierung üblich sind, im speziellen Füllstoffe aus der Gruppe der Kohlehydrate wie Lactose, Saccharose, Glukose und andere Zucker, Mikrokristalline Cellulose, Stärken und Stärkederivate,

15

20

Zuckeralkohole wie z.B. Mannit, Sorbit, Xylit, anorganische Füllstoffe wie beispielsweise Phosphate, Carbonate. Neben den Füllstoffen können erfindungsgemäß andere Hilfsstoffe enthalten sein, wie sie zur Herstellung konventioneller Tabletten nötig sind, wie Bindemittel, Sprengmittel, Fließmittel, Formentrennmittel, Geschmackskorrigentien, Pigmente und Farbstoffe.

Für die Dragierung können erfindungsgemäß prinzipiell alle Hilfsstoffe eingesetzt werden, die bereits zuvor beschrieben wurden. Zusätzlich können hier erfindungsgemäß spezielle Hilfsstoffe für die Dragierung eingesetzt werden wie Palatinit, Bentonit, Calciumsulfat als Füllstoffe, Polyethylenglykol oder Polyethylenglykolfettsäureester als Trennmittel, kolloidale Kieselsäure als Trockenmittel und Strukturbildner, Magnesiumoxid als Einstreupulver, pharmazeutisch übliche oder physiologisch unbedenkliche Fette und Wachse als Glanzmittel.

Als Kapseln im Sinne der Erfindung kommen alle pharmazeutisch üblichen Kapseln in Frage wie z.B. Gelatinehartkapseln, Weichgelatinekapseln, Stärkekapseln. Die Kapseln können mit Pulvern, Granulaten, Pellets oder Tabletten gefüllt sein. Generell ist die Abfüllung aller pharmazeutisch üblichen festen, flüssigen und halbfesten Zubereitungen in den erfindungsgemäßen Kapseln möglich.

Für die Mikroverkapselung des Wirkstoffs oder von Wirkstoffzubereitungen können erfindungsgemäß alle polymeren Filmbildner eingesetzt werden, die zuvor genannt wurden. Die Polymere können dabei sowohl einzeln, als auch in Gemischen aus mehreren Polymeren, wenn nötig auch zusammen mit anderen Hilfsstoffen eingesetzt werden.

Nachfolgend soll die Erfindung durch Ausführungsbeispiele verdeutlicht werden, ohne sie darauf einzuschränken.

Der Wirkstoff Ibandronat wird beispielsweise in Mengen von 0,1 - 100 mg pro Einzeldosierungseinheit eingesetzt. Bevorzugt beträgt die Dosierung mindestens etwa 1 mg, 5 mg, 10 mg oder 20 mg als untere Grenze für die Wirkstoffmenge in der Einzeldarreichungsform. Die obere Grenze liegt bei etwa 250 mg, insbesondere 100 mg bzw. 50 mg.

Beispiel 1

1	band	Irona	tha	ltiger	Kern:	

	Ibandronat-Dosis [mg] in 200 mg-Tablettenkern:	10,0	20,0	50,0
	Ibandronatfreie Hülle [mg]:			
5	Methylhydroxypropylcellulose	5,1425	5,1425	5,1425
	Titandioxid	2,4650	2,4650	2,4650
	Macrogol	1,5000	1,5000	1,5000
	Talkum	0,8925	0,8925	0,8925
	Filmauftrag gesamt	10,0000	10,0000	10,0000

Das Filmcoating erfolgt in üblichen Apparaten. Coatingbedingungen: Tabletten-Einlage: 140 kg; Zulufttemperatur: 60 °C.

Beispiel 2:

Ibandronathaltiger Kern:

15	Ibandronat-Dosis in 100 mg-Tablettenkern [mg]:	0,1	2,5	5,0
	Ibandronatfreie Hülle [mg]:			
	Methylhydroxypropylcelulose	2,057	2,057	2,057
	Titandioxid	0,986	0,986	0,986
	Macrogol	0,600	0,600	0,600
20	Talkum	0,357	0,357	0,357
	Filmauftrag gesamt	4,000	4,000	4,000

Filmcoating in konventionellem 250 l-Dragierkessel. Coatingbec - rungen: Tabletten-Einlage 144 kg.

25 <u>Beispiel 3:</u>

	Ibandronathaltiger Kern:	,		
	Ibandronat-Dosis [mg] in 200 mg-Tablettenkern:	10,0	20,0	50,0
	Ibandronatfreie Hülle [mg]:		v	
	Talkum	2,00	2,00	2,00
5	Lactose	1,40	1,40	1,40
	Methylhydroxypropylcellulose	0,80	0,80	. 0,80
	Titandioxid	0,80	0,80	0,80
	Macrogol	0,40	0,40	0,40
	Ethylmethylmethacrylat Copolymer *	0,04	0,04	0,04
10	Polysorbat	0,04	0,04	0,04
	Filmauftrag gesamt	5,48	5,48	5,48

^{*} eingesetzt in Form von Eudragit™ NE 30 D als wäßrige Dispersion

Filmcoating in konventionellem 15 l-Dragierkessel.

Coatingbedingungen: Tabletten-Einlage: 13,0 kg.

15

Beispiel 4:

Πh	and	Irona	thal	tiner	Kem.
- 44	MIK.		11124	IIVEI	N EIII

Ibandronat-Dosis in 74 mg-Tablettenkern [mg]: 20

20 Ibandronatfreie Hülle [mg]:

Methylhydroxypropylcellulosephthalat	4,580
Triacetin	1,374
Polysorbat	0,046
Filmauftrag gesamt	6,000

Filmcoating in konventionellem 5 l-Dragierkessel.

Coatingbedingungen: Tabletten-Einlage: 0,25kg.

5 Beispiel 5:

Ibandronathaltiger Kern:

Ibandronat-Dosis [mg] in 86 mg-Tablettenkern: 10

Ibandronatfreie Hülle [mg]:

	Saccharose	37,844
10	Weisser Ton	8,138
	Talkum	1,000
	Macrogol	2,848
	Glucosesirup	2,035
	Titandioxid	1,628
15	Polyvidon	0,407
	Montanglycolwachs	0,100
	Dragierauftrag gesamt	54,000

Dragierung in konventionellem 15 l-Dragierkessel mit Tauchrohr.

20 Beispiel 6:

Ibandronathaltiger Kern:

Ibandronat-Dosis [mg] in 400 mg-Granulat: 20 mg und 50 mg

Ibandronatfreie Hülle [mg]: Hartgelatinesteckkapsel Größe 0, weiß opak.

Die Verkapselung der Arzneimittelmasse erfolgt auf einer Kapselmaschine vom Typ

25 Harro-Höfliger.

Beispiel 7:

Ibandronat in Manteltablette

Ibandronathaltiger Kern:

Endgewicht:

86 mg

5 Kernformat:

7 mm Durchmesser, plan, facettiert

Ibandronat-Dosis in Tablettenkern:

10 mg

Ibandronatfreie Hülle:

Lactose

270 mg

Mikrokristalline Cellulose:

90 mg

10 Preßwerkzeug:

12 mm Durchmesser

Endgewicht Manteltablette:

446 mg

Das Verpressen erfolgt mitttels Handpresse nach konventionellen Verfahren.

10

25

Patentansprüche

- Orale pharmazeutische Darreichungsform enthaltend Ibandronat oder ein physiologisch verträgliches Salz davon als Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß die Darreichungsform aus einem wirkstoffhaltigen inneren Teil besteht, der von einer wirkstoff-freien Hülle derart umgeben ist, daß eine schnelle Freisetzung des Wirkstoffes erfolgt.
- 2. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens 30 % der enthaltenen Wirkstoffdosis, bevorzugt aber mindestens 75 %, innerhalb von 2 Stunden, vorzugsweise innerhalb 1 Stunde, besonders bevorzugt innerhalb einer halben Stunde bei Kontakt im wässrigen Medium bei pH 1 bis 7,4 freigesetzt wird.
- Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der wirkstoffhaltige innere Teil aus Tablette, Kapsel, Granulat, Pellet oder Pulver im Gemisch mit Hilfsstoffen oder als reiner Wirkstoff besteht.
- 15 4. Darreichungsform nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstofffreie Hülle ein Film ist, der mindestens einen Bestandteil aus einer der folgenden Stoffgruppen enthält: Cellulose, Cellulosederivate, Dextrine, Stärke und Stärkederivate, Polymere auf Basis sonstiger Kohlehydrate und deren Derivate, natürliche Gummen wie Gummi Arabicum. Xanthane, Alginate, Polyacrylsäure, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, Polyvinylpyrrolidon, Polymethacrylate und deren 20 Derivate (Eudragit [®]), Chitosan und dessen Derivate, Schellack und dessen Derivate, Fette, Wachse.
 - 5. Darreichungsform nach Anspruch 4 enthaltend mindestens eines der folgenden Cellulosederivate: Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylhydroxyethylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Ethylcellulose.

- 6. Darreichungsform nach Anspruch 4 oder 5 enthaltend Methylhydroxypropylcellulose.
- 7. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 4 enthaltend mindestens ein Polymethacrylat.
- Darreichungsform nach Anspruch 7 enthaltend mindestens eines der folgenden Polymethacrylate: kationisches Copolymerisat von Dimethylaminoethylmethacrylat mit neutralen Methacrylsäureestern; Copolymerisat aus Acryl- und Methacrylsäureestern; Copolymerisat von Ethylacrylat und Methylmethacrylat.
- Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 8, wobei die Hülle einen Filmbildner vom Typ der Filmbildner mit magensaftresistenten Eigenschaften darstellt und die Schichtdicke derart dünn ist oder derart beschaffen ist, daß die Bildung die Bildung von Poren erfolgt, so daß im wesentlichen keine magensaftresistenten Eigenschaften einer derartigen Hülle resultieren.
- 10. Darreichungsform nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der folgenden Filmbildner eingesetzt wird: anionisches Copolymerisat aus Methacrylsäure und Methylmethacrylat, Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetattrimellitat und Methylhydroxypropylcellulosephthalat, Polyvinylacetatphthalat.
- Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 10, dadurch gekennzeichnet, daß
 der Film mindestens einen Weichmacher, Porenbildner, Füllstoff, Farbstoff,
 Pigment, Antischaummittel, Antiklebemittel enthält.
 - 12. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 11 erhältlich durch Aufbringen der wirkstoff-freien Hülle durch Preßcoating, wobei die aufgebrachte Hülle mindestens einen Bestandteil nach Ansprüch 4 -11 enthält oder mindestens einen Bestandteil aus einer der folgenden Gruppen: Kohlehydrate, Zuckeralkohole, anorganische Phosphate, Sulfate, Carbonate.

10

- Darreichungsform nach Anspruch 12, die in der Hülle mindestens ein Bindemittel, Füllmittel, Sprengmittel, Fließmittel, Formentrennmittel, Geschmackskorrigenz, Pigment oder Farbstoff enthält.
- 14. Darreichungsform nach Anspruch 1 13 erhältlich durch Aufbringen der wirkstofffreien Hülle durch Dragierung, wobei die aufgebrachte Hülle mindestens einen Bestandteil nach Anspruch 4 - 11 enthält.
 - 15. Darreichungsform nach Anspruch 14, die mindestens einen der folgenden Bestandteile enthält: Bentonit, Calciumsulfat, Fett, kolloidale Kieselsäure, Magnesiumoxid, Palatinit, Polyethylenglykol, Polyethylenglykolfettsäureester, Wachs.
 - 17. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 11 erhältlich durch Aufbringen der wirkstoff-freien Hülle durch Verkapselung, wobei die aufgebrachte Hülle mindestens einen der Bestandteile Gelatine, Stärke oder Cellulosederivate enthält.
- 18. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 17, dadurch gekennzeichnet, daß der wirkstoffhaltige Teil aus fester, flüssiger oder halbfester Zubereitung besteht.
 - Verfahren zur Herstellung einer Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 18, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoff-freie Hülle durch Filmcoating,
 Preßcoating, Dragieren, Verkapseln oder Mikroverkapseln erzeugt wird.
- Verwendung von Darreichungsformen nach einem der Ansprüche 1 18 zur
 Behandlung von Calciumstoffwechselerkrankungen, insbesondere Osteoporose oder Hypercalcaemie.

International Application No PCT/EP 97/01940

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER 1PC 6 A61K31/66 A61K9/ A61K9/28 A61K9/20 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC **B. FIELDS SEARCHED** Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Relevant to claim No. Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages 1,3,4, EP 0 566 535 A (CIBA GEIGY AG) 20 October X 11,14, 1993 (20.10.93). 17-20 *see claims 1, 3, 11, 12, 20, page 2, lines 26 - 44, and examples 1 - 5*1,3-5, WO 94 12200 A (MERCK & CO INC ; BECHARD X 11,20 SIMON R (CA); KRAMER KENNETH A (US); KATDA) 9 June 1994 (09.06.94), * see claims 1 and 8, page 6, lines 18 - 23 * 1-3,11, DE 36 23 397 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) X 17-20 14 January 1988 (14.01.88), * see page 8, lines 12 - 31 * Patent family members are listed in annex. Further documents are listed in the continuation of box C. Special categories of cited documents: "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance cited to understand the principle or theory underlying the INVENTION earlier document but published on or after the international "X" document of particular relevance; the claimed invention illing date cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such docucitation or other special reason (as specified) document referring to an oral disclosure, use, exhibition or ments, such combination being obvious to a person skilled other means document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed in the art. '&' document member of the same patent family Date of mailing of the international search report Date of the actual completion of the international search 2 5. 07. 97 9 July 1997 Authorized officer Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (- 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Isert, B Fax (- 31-70) 340-3016

International Application No PCT/EP 97/01940

		PCT/EP 97	//01940
	auon) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
ategory *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages		Relevant to claim No.
\	WO 94 26310 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH; PREIS WALTER (DE); MUESEL BERND (DE); NE) 24 November 1994 (24.11.94), * see claims 1, 15, and page 9, penultimate		1-20
A	paragraph * EP 0 550 385 A (CIBA GEIGY AG) 7 July 1993 (0 * see example 1, claim 6, page 5, lines 30 - page 7, line 46 - page 8, line 20 *	7.07.93), 35,	1-20
A	WO 95 08331 A (MERCK FROSST CANADA INC; BECHARD SIMON R (CA)) 30 March 1995 (30.03.03.03.03.03.03.03.03.03.03.03.03.0		1-20

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 97/01940

Patent document cited in search repo		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 0566535	A	20-10-93	AU C'A JP NZ	3696193 2093946 6009408 247398	A A	21-10-93 16-10-93 18-01-94 26-07-95
			US ZA	5344825 9302613	A	06-09-94 26-10-93
WO 9412200	A	09-06-94	US AU AU BG CN CZ EP FI HU JP NO NZ PL SK ZA	0690719 952685 72645 8506092 952184 258442	B A A A A A A A A A A A A A A A A A A A	25-10-94 17-04-97 22-06-94 29-02-96 22-02-95 18-10-95 10-01-96 01-06-95 28-05-96 02-07-96 01-06-95 20-12-96 02-10-95 06-12-95 03-08-94
DE 3623397	A	14-01-88	AU AU AU BG CA CS DE WO EP ES HK IE	598279 7529187 598569 7648787 60839 1296739 1305166 8705157 3781730 168629 8800590 0252504 0252505 2043622 87093 60345 60219	A B A A A A B A A A T A B	21-06-90 14-01-88 28-06-90 10-02-88 30-04-96 03-03-92 14-07-92 12-01-89 22-10-92 09-05-94 28-01-88 13-01-88 13-01-88 01-01-94 03-09-93 29-06-94 15-06-94

Information on patent family members

Internacional Application No
PCT/EP 97/01940

		101/21	3,7023.0
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3623397 A		JP 8002913 B	17-01-96
		JP 63023889 A	01-02-88
		JP 2563954 B	18-12-96
		JP 1500266 T	02-02-89
		KR 9610418 B	31-07-96
		KR 9508997 B	10-08-95
		LU 88844 A	06-01-97
1		US 4942157 A	17-07-90
		US 4927814 A	22-05-90
		ZA 8704877 A	13 - 01-88
WO 9426310 A	24-11-94	DE 4322057 A	12-01-95
NO 3420310 N	ET 11 51	DE 9307393 U	04-11-93
1		AT 128 U	27-03-95
		AT 128363 T	15-10-95
1		AU 4702093 A	12-12-94
		BR 9307859 A	09-01-96
		CA 2162470 A	24-11-94
		CN 1095267 A	23-11-94
		CZ 9500100 A	18-10-95
		DE 59300688 D	02-11-95
		EP 0625355 A	23-11-94
		EP 0697890 A	28-02-96
		ES 2065313 T	16-02-95
		FI 945313 A	13-12-94
		HU 70214 A	28-09-95
		JP 8509697 T	15-10-96
		NO 944405 A	24-11-94
		NZ 254765 A	24-02-97
		PL 307133 A	02-05-95
		SK 4895 A	08-01-97
		ZA 9306041 A	20-02-95
50 0550205	07.07.03	AU 2010202 A	24-06-93
EP 0550385 A	07-07-93	AU 3019292 A	20-06-93
		CA 2085713 A	05-10-93
	•	JP 5255116 A	22-03-94
		US 5296475 A	
WO 9508331 A	30-03-95	US 5431920 A	11-07-95
40 3300331 V	30 03.73	AU 7735794 A	10-04-95
		110 11 JULY 11	

Information on patent family members

Internacional Application No
PCT/EP 97/01940

Patent document cited in scarch report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9508331 A		CA 2170537 A EP 0720480 A	30-03-95 10-07-96

Internacionales Aktenzeichen
PCT/EP 97/01940

PCT/EP 97/01940 A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES 1PK 6 A61K31/66 A61K9/20 A61 A61K9/28 Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK **B. RECHERCHIERTE GEBIETE** Recherchierter Mindestprusstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Betr. Anspruch Nr. Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Kategorie* 1,3,4, EP 0 566 535 A (CIBA GEIGY AG) 20.0ktober X 11,14, 17-20 * siehe Ansprüche 1,3,11,12,20, Seite 2, Zeilen 26-44, und Beispiele 1-5 * 1,3-5, WO 94 12200 A (MERCK & CO INC ; BECHARD X 11,20 SIMON R (CA); KRAMER KENNETH A (US); KATDA) 9.Juni 1994 * siehe Ansprüche 1 und 8 , Seite 6, Zeilen 18-23 * 1-3,11, DE 36 23 397 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) Х 17-20 14. Januar 1988 * siehe Seite 8, Zeilen 12-31 * -/--Siehe Anhang Patentfamilie Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu X I Х "T" Spatere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Besondere Kategorien von angegebenen Veroffentlichungen Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verstandnis des der Erfindung zugrundeltegenden Prinzips oder der ihr zugrundeltegenden Theorie angegeben ist 'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist X. Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden 'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er-scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Ersindung kann nicht als auf ersinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategone in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung sür einen Fachmann naheliegend ist anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden - ysoll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mundliche Offenbarung, Veröffentlichung, die sien auf eine munumente Orienbaum, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht diese Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aher nach Veröffentlichung, die Mitglied derseiben Patentfamilie ist dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist Absendedatum des internationalen Recherchenberichts Datum des Ahschlusses der internationalen Recherche 2 5. 07, **97**, 9.Juli 1997 Bevollmachtigter Bediensteter Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehorde Europaisches Patentarnt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (- 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Isert, B Fax: (- 31-70) 340-3016

Internationales Aktenzeichen
PCT/FP 97/01940

		I/EP 9	7/01940
	ing) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		Ta:
ategone*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden	Tale	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 94 26310 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH; PREIS WALTER (DE); MUESEL BERND (DE); NE) 24.November 1994 * siehe Ansprüche 1, 15, und Seite 9, vorletzter Absatz *		1-20
A	EP 0 550 385 A (CIBA GEIGY AG) 7.Juli 1993 * siehe Beispiel 1, Anspruch 6, Seite 5, Zeilen 30-35, Seite 7, Zeile 46- Seite 8, Zeile 20 *		1-20
A	WO 95 08331 A (MERCK FROSST CANADA INC ;BECHARD SIMON R (CA)) 30.März 1995 in der Anmeldung erwähnt * Ansprüche 1-2, Seite 8, Zeile 10 - Seite 9, Zeile 25 *		1-20
		. •	
		_	
		•	
		•	·
		•	

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentsamilie gehören

Internauonales Aktenzeichen
PCT/EP 97/01940

im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0566535 A	20-10-93	AU 3696193 A CA 2093946 A JP 6009408 A NZ 247398 A US 5344825 A ZA 9302613 A	21-10-93 16-10-93 18-01-94 26-07-95 06-09-94 26-10-93
WO 9412200 A	09-06-94	US 5358941 A AU 677264 B AU 5611594 A BG 99663 A CN 1098907 A CZ 9501346 A EP 0690719 A FI 952685 A HU 72645 A JP 8506092 T NO 952184 A NZ 258442 A PL 309245 A SK 73195 A ZA 9308979 A	25-10-94 17-04-97 22-06-94 29-02-96 22-02-95 18-10-95 10-01-96 01-06-95 28-05-96 02-07-96 01-06-95 20-12-96 02-10-95 06-12-95 03-08-94
DE 3623397 A	14-01-88	AU 598279 B AU 7529187 A AU 598569 B AU 7648787 A BG 60839 B CA 1296739 A CA 1305166 A CS 8705157 A DE 3781730 A DK 168629 B WO 8800590 A EP 0252504 A EP 0252505 A ES 2043622 T HK 87093 A IE 60345 B IE 60219 B	21-06-90 14-01-88 28-06-90 10-02-88 30-04-96 03-03-92 14-07-92 12-01-89 22-10-92 09-05-94 28-01-88 13-01-88 13-01-88 01-01-94 03-09-93 29-06-94 15-06-94

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur seiben Patentfamilie gehören

Internauonales Aktenzeichen
PCT/EP 97/01940

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 3623397 A		JP 8002913 B JP 63023889 A JP 2563954 B JP 1500266 T KR 9610418 B KR 9508997 B LU 88844 A US 4942157 A US 4927814 A ZA 8704877 A	17-01-96 01-02-88 18-12-96 02-02-89 31-07-96 10-08-95 06-01-97 17-07-90 22-05-90 13-01-88
WO 9426310 A	24-11-94	DE 4322057 A DE 9307393 U AT 128 U AT 128363 T AU 4702093 A BR 9307859 A CA 2162470 A CN 1095267 A CZ 9500100 A DE 59300688 D EP 0625355 A EP 0697890 A ES 2065313 T FI 945313 A HU 70214 A JP 8509697 T NO 944405 A NZ 254765 A PL 307133 A SK 4895 A ZA 9306041 A	12-01-95 04-11-93 27-03-95 15-10-95 12-12-94 09-01-96 24-11-94 23-11-94 18-10-95 02-11-95 23-11-94 28-02-96 16-02-95 13-12-94 28-09-95 15-10-96 24-11-94 24-02-97 02-05-95 08-01-97 20-02-95
EP 0550385 A	07-07-93	AU 3019292 A CA 2085713 A JP 5255116 A US 5296475 A	24-06-93 20-06-93 05-10-93 22-03-94
WO 9508331 A	30-03-95	US 5431920 A AU 7735794 A	11-07-95 10-04-95

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 97/01940

Im Recherchenbericht	Datum der	Mitglied(er) der	Datum der
angeführtes Patentdokument	Veröffentlichung	Patentfamilie	Veröffentlichung
WO 9508331 A		CA 2170537 A EP 0720480 A	30-03-95 10-07-96

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

□ BLACK BORDERS
□ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
□ FADED TEXT OR DRAWING
□ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
□ SKEWED/SLANTED IMAGES
□ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
□ GRAY SCALE DOCUMENTS
□ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
□ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
□ OTHER:

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

